

PENGARUH KOMBINASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA- XANTHAN GUM SEBAGAI MATRIKS PADA PROFIL PELEPASAN TABLET TEOFILIN LEPAS TERKENDALI

Iskandarsyah, Sutrio, Dian Hayati

Universitas Indonesia FMIPA Departemen Farmasi

ABSTRACT

Theophylline is a bronchodilator used for the treatment of bronchial asthma and other respiratory diseases. Theophylline has a narrow therapeutic index (10-20 µg/ml) and relatively short elimination half-life ($6,19 \pm 0,031$ hours). Causes rapid elimination rate of theophylline should be given periodically to maintain drug levels in blood for the desired therapeutic effect can be achieved. The preparation of theophylline controlled release is expected to produce blood concentrations of theophylline in a more stable.

The physical properties of tablets and drug release from matrix systems are influenced by the nature of the composition of the matrix. This research, theophylline controlled release tablets were made by combination of xanthan gum and HPMC as matrix composition. Combination of HPMC and xanthan gum was supposed to produce tablets with the required physical properties and ability to extend the releasing period of theophylline from matrix system. HPMC-xanthan gum compositions used in formulation were 1:4, 1:1, and 4:1.

Based on the evaluation of the physical properties carried out on the tablet, it was found out that the three formulas fit the requirements for ideal tablet. The increasing of xanthan gum concentration in the formula was proportional with the improvement of mass flowability and tablet hardness. Evaluation of the releasing profile of theophylline from matrix system had been conducted in vitro by dissolution test. Based on the test, it was found out that all combinations have variation in releasing profile. The increasing of HPMC concentration in formula will extend the releasing time of theophylline. The difference in releasing profile of Retaphyl SR® with formula 1, 2, and 3 because of differences in raw materials that form the matrix.

Key words: *hydroxypropyl methylcellulose, controlled released tablet, theophylline, dissolution testing, and xanthan gum.*

ABSTRAK

Teofilin merupakan bronkodilator yang digunakan untuk mengatasi gangguan asma dan gangguan pernafasan lainnya. Teofilin memiliki indeks terapi sempit ($10-20 \mu\text{g/ml}$) dan waktu paruh eliminasi relatif singkat ($6,19 \pm 0,031$ jam).

Laju eliminasi yang cepat menyebabkan teofilin perlu diberikan secara berkala untuk mempertahankan kadar obat dalam darah agar efek terapi yang diinginkan dapat tercapai. Sediaan teofilin lepas terkendali diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi teofilin dalam darah yang lebih terjaga.

Sifat fisik tablet dan pelepasan obat dari sistem matriks dipengaruhi oleh komponen penyusun matriks. Pada penelitian ini tablet teofilin lepas terkendali dibuat dengan kombinasi HPMC dan xanthan gum sebagai komponen penyusun matriks. Kombinasi HPMC dan xanthan gum diharapkan dapat menghasilkan tablet dengan sifat fisik yang memenuhi persyaratan serta memiliki kemampuan untuk memperlambat kecepatan pelepasan teofilin dari matriks tablet. Perbandingan HPMC-Xanthan gum yang digunakan dalam formulasi ini yaitu 1:4, 1:1, dan 4:1.

*Berdasarkan evaluasi sifat fisik yang dilakukan terhadap sediaan tablet, diketahui bahwa ketiga formula memenuhi persyaratan sifat fisik tablet yang ideal. Peningkatan konsentrasi xanthan gum dalam komposisi formula berbanding lurus dengan peningkatan sifat alir massa dan kekerasan tablet teofilin. Evaluasi profil pelepasan obat dari sistem matriks dilakukan secara *in vitro* melalui uji disolusi. Berdasarkan hasil uji disolusi diketahui bahwa seluruh kombinasi memiliki profil pelepasan obat yang berbeda-beda. Peningkatan konsentrasi HPMC memperpanjang waktu pelepasan teofilin. Perbedaan jumlah pelepasan obat pada sediaan Retaphyl SR[®] dengan tablet formula 1, 2, dan 3 dikarenakan perbedaan bahan baku penyusun matriks.*

Kata kunci: *hidroksipropil metilselulosa, tablet lepas terkendali, teofilin, uji disolusi, dan xanthan gum.*

LATAR BELAKANG

Pada umumnya produk obat yang beredar dipasaran merupakan obat konvensional yang dapat diabsorpsi dengan cepat dan sempurna. Namun saat ini berbagai modifikasi produk dikembangkan agar laju pelepasan obat dapat dikendalikan dengan tujuan untuk mencapai efek terapi yang diperpanjang, meng-

hasilkan konsentrasi obat dalam darah yang lebih stabil dan kadar puncak yang tidak fluktuatif, serta memperkecil efek samping yang tidak diinginkan akibat fluktuasi obat dalam darah. Pada umumnya, obat-obat yang dibuat sediaan lepas terkendali antara lain obat asma, obat gagal jantung, dan vitamin.

Teofilin merupakan bronkodilator yang digunakan untuk mengatasi

gangguan asma dan gangguan pernafasan lainnya. Teofilin memiliki indeks terapi sempit, yaitu 10-20 µg/ml. Pada pemberian oral, teofilin diabsorpsi dengan cepat dan sempurna sepanjang saluran cerna dengan waktu paruh absorpsi $0,27 \pm 0,07$ jam dan waktu paruh eliminasi $6,19 \pm 0,031$ jam. Namun, laju eliminasi menjadi lebih pendek pada anak-anak (3,7 jam) dan pada orang dewasa perokok.

Berdasarkan laju eliminasi yang cepat, maka pemberian teofilin perlu dikonsumsi secara berulang atau berkala untuk mempertahankan kadar obat dalam darah agar efek terapi yang diinginkan dapat tercapai (1). Penggunaan obat secara berulang dapat mengurangi kenyamanan dan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat sehingga pengobatan menjadi kurang efektif. Oleh karena itu, penggunaan teofilin lepas terkendali dapat dijadikan pilihan yang tepat. Sediaan teofilin lepas terkendali diindikasikan untuk penderita asma kronik karena gejala asma ini dapat muncul setiap hari atau hampir setiap hari. Saluran pernafasan pada penderita asma kronik sangat hiperaktif sehingga memerlukan stabilisasi sepanjang waktu. Dengan pemberian sediaan teofilin lepas terkendali diharapkan kadar teofilin dalam darah tetap terjaga sepanjang waktu.

Sediaan lepas terkendali merupakan sediaan dengan pelepasan obat relatif lambat dan terkontrol sehingga dapat menjaga kadar obat

dalam darah konstan untuk jangka waktu yang lama (4). Untuk memperlambat kecepatan pelepasan obat dapat dilakukan dengan menggunakan suatu metode yang dapat mengendalikan pelepasan obat, seperti matriks dan penyalutan. Pada umumnya metode matriks lebih banyak digunakan karena lebih mudah dan sederhana dalam proses pembuatan dibandingkan dengan penyalutan, yaitu dengan mencampur bahan obat dan bahan matriks secara homogen. Faktor penting yang menentukan mekanisme pelepasan obat dalam matriks adalah pemilihan polimer matriks. Polimer yang dipilih harus mampu membentuk gel dengan cepat untuk mencegah disintegrasi, pelepasan obat lebih awal, dan dapat mengontrol erosi matriks secara konsisten sepanjang saluran pencernaan.

Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) merupakan polimer hidrofilik nonionik yang dapat berinteraksi dengan air membentuk lapisan gel. Pembentukan gel tersebut dapat menghalangi pelepasan obat dari sediaan. HPMC memiliki kelebihan dalam hal mengendalikan pelepasan obat, yaitu HPMC dapat membentuk lapisan gel bila kontak dengan cairan sehingga matriks sulit mengalami erosi dan obat berdifusi keluar dari matriks dengan sangat lambat (12, Anroop, 2010). Namun HPMC memiliki kekurangan, yaitu sifat alirnya buruk karena sukar membentuk aglomerat.

Dalam penelitian ini, HPMC dikombinasikan dengan xanthan gum untuk memperbaiki sifat alir dari HPMC. Xanthan gum merupakan matriks hidrofilik yang mudah terhidrasi karena bersifat mudah larut dalam air, sehingga setelah kontak dengan medium akan mengembang dan mengalami erosi (10). Kombinasi HPMC dan xanthan gum ini diharapkan dapat memberikan sifat-sifat sediaan tablet lepas lambat teofilin yang ideal, yaitu memenuhi persyaratan fisik tablet dan mampu mempertahankan pelepasan obat yang stabil selama waktu tertentu. Sebagai pembanding, tablet teofilin dengan kombinasi HPMC dan xanthan gum sebagai matriks akan dibandingkan dengan sediaan teofilin lepas terkendali yang telah beredar dipasaran. Tablet teofilin yang beredar dipasaran saat ini adalah Rethaphyl SR® (Kimia Farma) dan Quibron SR® (Bristol - Myers Squibb).

METODA PENELITIAN

Alat

Pada penelitian ini menggunakan alat-alat, timbangan analitik (Shimadzu EB-330, Jepang), bulk-tapped density tester (pharmeq 245-2E, Indonesia), flowmeter (Erweka GDT), mesin pencetak tablet (Erweka AR400, Jerman), pH meter (Eutech Instrument pH 510), hardness tester (Erweka TBH 28, Jerman), friability tester (Erweka TAR), jangka sorong (Vernier Caliper, China), dissolution

tester (Electrolab TDT-08L Merck, Jerman), spektrofotometer UV-visibel 1800 (Shimadzu, Jepang), oven, termometer, dan alat-alat gelas yang umum digunakan dalam laboratorium.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini, teofilin (Cina), HPMC (Dow Chemical Pacific Ltd., Jerman), xanthan gum (CP Kelco, USA), laktosa monohidrat, magnesium stearat, larutan HCl 37% pro analisis (Mallinckrodt, USA), kalium klorida (Merck, Jerman), kalium hidroksida (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat pro analisis (Merck, Jerman), dan aquadest bebas CO₂.

Cara Kerja

Pembuatan Massa Tablet

Tablet teofilin dengan kombinasi HPMC dan xanthan gum sebagai matriks dibuat dengan berbagai perbandingan konsentrasi. Formulasi tablet teofilin tersebut dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Massa tablet dibuat dengan cara mencampurkan teofilin dan bahan matriks (HPMC dan xanthan gum), serta laktosa hingga homogen. Ditambahkan aquades ke dalam campuran bahan sambil terus diaduk sehingga diperoleh massa granul yang homogen. Massa granul basah diayak dengan ayakan 8 mesh dan dikeringkan dalam oven pada suhu 60°C selama 5 jam. Massa granul

Tabel 1. Formulasi tablet teofilin dengan kombinasi HPMC-Xanthan Gum

Komposisi	Jumlah (mg)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
	HPMC:Xanthan Gum (1:4)	HPMC:Xanthan Gum (1:1)	HPMC:Xanthan Gum (4:1)
Teofilin	200	200	200
HPMC	30	75	120
Xanthan gum	120	75	30
Laktosa	46	46	46
Mg stearat	4	4	4
Total	400	400	400

kering diayak kembali dengan ayakan 16 mesh. Kemudian tambahkan magnesium stearat dan aduk hingga homogen. Massa granul dievaluasi sebelum dicetak menjadi tablet dengan ukuran 400 mg, kemudian dilakukan evaluasi tablet.

Evaluasi Massa Tablet (11)

Massa granul dievaluasi untuk memastikan bahwa granul massa tablet yang dibuat dengan matriks kombinasi hidroksipropil metil-selulosa memenuhi syarat massa tablet siap cetak. Evaluasi massa tablet meliputi uji laju alir granul yang dinyatakan dalam gram/detik, evaluasi sudut reposita, rasio Hausner dan indeks kompresibilitas, serta pengukuran kelembaban massa tablet

Evaluasi Tablet

Penampilan Fisik (5)

Evaluasi penampilan fisik dilakukan secara visual untuk mengamati

bentuk, ukuran, warna, aroma bau, rasa, bentuk permukaan, konsistensi, dan cacat fisik.

Keseragaman Bobot (2)

Keseragaman bobot tablet dilakukan terhadap dua puluh tablet. Dua puluh tablet tersebut ditimbang lalu dihitung bobot rata-ratanya. Bobot tablet satu persatu juga ditimbang untuk menghitung penyimpangan bobotnya. Penyimpangan bobot dari masing-masing tablet dapat dihitung dengan rumus penyimpangan.

Keseragaman Ukuran (2)

Keseragaman ukuran tablet dilakukan dengan mengukur diameter masing-masing tablet menggunakan jangka sorong. Keseragaman ukuran tablet dipengaruhi sifat alir, keseragaman densitas, dan stabilitas punch pada alat cetak tablet. Menurut Farmakope Indonesia III, kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga

kali dan tidak kurang dari 1 1/3 kali tebal tablet.

Kekerasan Tablet (5)

Alat penguji kekerasan tablet yang digunakan adalah Hardness tester Erweka. Caranya adalah satu buah tablet diletakkan tegak lurus pada alat, kemudian dilihat pada tekanan berapa tablet tersebut pecah.

Keregasan Tablet (2)

Keregasan tablet merupakan parameter kekuatan mekanis tablet. Keregasan tablet ditentukan dengan menggunakan alat *friability tester* tipe Roche. Sebelumnya dua puluh tablet dibersihkan dari debu dan ditimbang lalu masukkan dua puluh tablet tersebut ke dalam alat. Lalu alat dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit (100 kali putaran), tablet dibersihkan dari debu kemudian ditimbang kembali. Selisih berat sebelum dan sesudah perlakuan dihitung. Tablet tersebut dinyatakan memenuhi persyaratan jika kehilangan berat tidak lebih dari 1%.

Uji Pelepasan Obat

Uji dilakukan menggunakan alat uji disolusi aparatus 1 (tipe keranjang) pada suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan 100 rpm selama 8 jam. Uji disolusi dilakukan pada media 900 ml larutan dapar klorida pH 1,2 selama 2 jam pertama dan kemudian dilanjutkan pada medium 900 ml larutan dapar fosfat pH 7,2 selama 6 jam berikutnya. Cairan sampel diambil sebanyak 10 ml pada menit ke-15, 30,

45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, dan 480. Sampel diukur serapannya dengan menggunakan alat spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum teofilin. Kemudian persentase obat yang terlepas dihitung dan dibuat profil pelepasannya. Profil pelepasan diperoleh dengan memplot presentase obat yang dilepaskan terhadap waktu.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Evaluasi granul massa tablet

Sudut reposa dipengaruhi oleh bentuk dan ukuran partikel. Semakin besar ukuran partikel suatu massa, maka massa tersebut akan mudah mengalir dan membentuk sudut dengan kemiringan yang rendah. Semakin datar sudut yang dihasilkan menandakan bahwa sudut yang dihasilkan semakin kecil. Suatu massa memiliki sifat alir yang baik jika sudut istirahat yang dihasilkan 31° - 35° dan sifat alir yang tergolong istimewa jika sudut istirahat yang dihasilkan 25° - 30°C (11). Seluruh massa granul, baik pada formula 1, 2, dan 3, memiliki sudut reposa yang bersifat istimewa, yaitu masing-masing sebesar $28,0^{\circ}$; $30,96^{\circ}$; dan $28,81^{\circ}$.

Indeks kompresibilitas granul dilakukan dengan tujuan menentukan sifat massa granul yang stabil dan kompak bila diberi tekanan. Nilai indeks kompresibilitas massa granul dari tiap formula menunjukkan hasil yang baik. Indeks kompresibilitas formula 1, 2, dan 3 berkisar antara

Tabel 2. Evaluasi massa tablet

Parameter	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Sudut Reposa (°)	28,0	30,96	28,81
Rasio Hausner	0,90	0,92	0,95
Indeks Kompresibilitas (%)	10,0	8,33	5,0
Laju Alir (gram/detik)	4,20	3,51	3,21
Kadar Air (%)	3,50	4,66	4,99

5,0-10,0 % yang termasuk ke dalam kategori istimewa dan laju alirnya berkisar antara 3,21-4,20 gram/detik. Hal ini dapat dilihat pada Tabel 2. Karakteristik granul sangat mempengaruhi karakteristik tablet yang dihasilkan. Granul dengan sifat alir yang baik akan mudah mengalir saat proses pencetakan berlangsung sehingga diperoleh bobot dan ukuran tablet yang seragam. Pada Tabel 2 menunjukkan bahwa semakin banyak jumlah xanthan gum menyebabkan laju alir granul semakin baik. Hal tersebut terlihat pada formula 1, dimana jumlah xanthan gum lebih banyak dibandingkan formula lain, memiliki standar deviasi terkecil pada keseragaman bobot dan ukuran dibandingkan dengan formula 2 dan formula 3. Besarnya nilai standar deviasi keseragaman bobot dan keseragaman ukuran tiap formula dapat dilihat pada **Lampiran 1** dan **2**.

Berdasarkan hasil yang ditunjukkan pada **Gambar 4.4**, terlihat bahwa semua granul yang dihasilkan memenuhi persyaratan kadar air siap cetak, yaitu 3-5 %. Kadar air tertinggi pada granul terdapat pada formula 3 yaitu 4,99% dan terendah pada formula 1 yaitu 3,5%.

Evaluasi Tablet

Tablet yang diperoleh berbentuk bulat pipih dengan kedua permukaan yang rata dan tekstur permukaannya halus. Warna tablet pada tiap formula sama, yaitu berwarna putih. Uji keseragaman bobot memperlihatkan bahwa tablet dari semua formula memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia, yaitu tidak ada dua tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 5% dari bobot rata-rata tablet dan tidak ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih dari 10%.

Keseragaman ukuran tablet menunjukkan hasil yang baik untuk seluruh formula. Tablet dari seluruh formula memiliki diameter yang sama, yaitu 1,082 cm dengan ketebalan berkisar antara 0,390-0,398 cm. Tablet pada semua formula memenuhi keseragaman ukuran yang telah disyaratkan dalam Farmakope Indonesia, yaitu diameter tablet tidak kurang dari 1 1/3 dan tidak lebih dari 3 kali tebal tablet.

Nilai keregasan tablet semua formula memenuhi persyaratan, dimana kehilangan bobot dua puluh tablet yang diujikan tidak lebih dari 1%. Formula yang memiliki nilai keke-

Tabel 3. Hasil evaluasi fisik tablet

No.	Parameter uji	Hasil		
		Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	Penampilan : Bentuk Warna Permukaan	bulat datar putih licin	bulat datar putih licin	bulat datar putih licin
2	Keseragaman bobot:	399,40 ± 1,23	399,10 ± 1,48	396,80 ± 1,61
3	Keseragaman ukuran: Diameter (cm) Tebal (cm)	1,082 0,396 ± 0,001	1,082 0,394 ± 0,002	1,082 0,395 ± 0,002
4	Kekerasan (kP)	12,17 ± 0,95	11,94 ± 0,75	10,65 ± 1,01
5	Keregasan (%)	0,28	0,33	0,37

rasan paling rendah dan paling regas adalah formula 3. Sebaliknya, formula yang memiliki nilai kekerasan paling tinggi dan paling rendah nilai keregasannya adalah formula 1 yang mengandung xanthan gum lebih banyak dibandingkan HPMC. Hal ini dikarenakan xanthan gum memiliki daya rekat yang sangat tinggi sehingga tablet yang dihasilkan semakin keras.

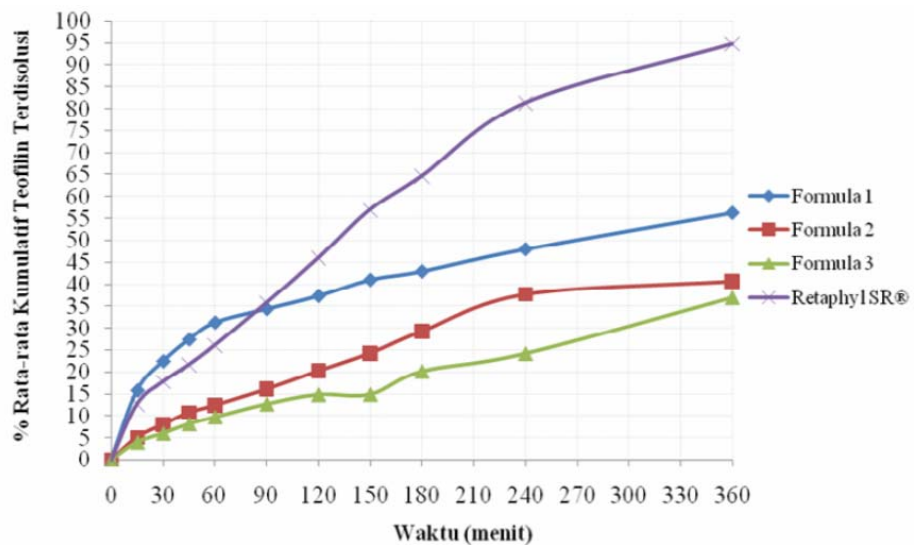
Uji Pelepasan Obat

Uji pelepasan obat tidak hanya dilakukan pada formula tablet teofilin dengan kombinasi HPMC dan xanthan gum sebagai matriks, tetapi juga pada sediaan teofilin yang sedang beredar dipasaran, yaitu Retaphyl SR®. Hal ini dilakukan untuk membandingkan profil pelepasan obat dari sediaan Retaphyl SR® dan tablet teofilin dengan kombinasi HPMC dan xanthan gum. Uji pelepasan obat menggunakan dua me-

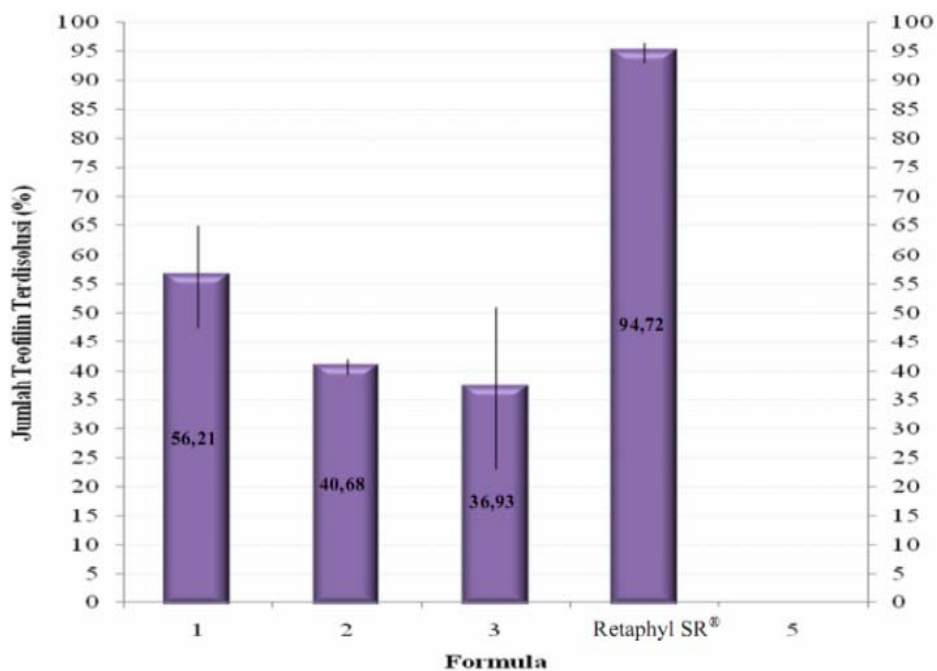
dium, yaitu dapar klorida pH 1,2 selama 2 jam yang dimaksudkan untuk mewakili cairan lambung dan medium kedua adalah dapar fosfat pH 7,2 selama 6 jam untuk mewakili cairan usus.

Hasil uji pelepasan obat yang dilakukan pada tiap formula dengan menggunakan 3 tablet sebagai sampel triplo. Pelepasan obat tercepat terjadi pada sediaan Retaphyl®, yaitu sebesar 94,72% teofilin telah dilepaskan selama 6 jam. Namun pelepasan obat terlama sebesar 36,93% teofilin dalam waktu 6 jam dimiliki oleh formula 3, yaitu tablet dengan matriks HPMC dan xanthan gum (4:1).

Hasil profil pelepasan teofilin dapat dilihat pada gambar 1. Berdasarkan data yang ditunjukkan pada gambar 1 dan gambar 2, formula 1 memiliki profil pelepasan obat terbesar dibandingkan dengan formula 2 dan formula 3, yaitu 56,21% dalam waktu 6 jam. Formula 1 merupakan



Gambar 1. Profil Pelepasan Tablet Teofilin



Gambar 2. Jumlah Teofilin Terdisolusi

formula dengan kandungan HPMC lebih sedikit daripada xanthan gum (1:4). Xanthan gum merupakan matriks hidrofilik yang mudah terhidrasi karena bersifat larut dalam air sehingga setelah kontak dengan medium akan mengembang dan mengalami erosi hebat. Mekanisme pelepasan teofilin dari matriks yang bersifat hidrofilik ditentukan oleh erosi lapisan gel. Sedangkan formula 3 dengan kandungan HPMC lebih banyak daripada xanthan gum (4:1) memiliki pelepasan obat lebih sedikit dibandingkan dengan formula 1, yaitu sebesar 36,93%. Hal ini disebabkan HPMC merupakan bahan matriks yang memiliki viskositas tinggi sehingga lapisan gel yang terbentuk relatif sulit terkikis oleh pelarut (matriks sulit mengalami erosi), sehingga difusi teofilin ke-

luar dari matriks berjalan sangat lambat.

Berdasarkan hasil uji pelepasan obat, dapat diketahui mekanisme pelepasan obat dari sediaan. Data pelepasan obat yang diperoleh dimasukkan ke dalam persamaan orde nol, persamaan orde satu, persamaan Higuchi, dan persamaan Korsmeyer-Peppas.

Pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde nol memiliki kecepatan pelepasan obat yang tidak tergantung pada konsentrasi obat dalam sediaan. Sedangkan pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde satu menunjukkan kecepatan pelepasan obat bergantung pada konsentrasi obat dalam sediaan. Model Higuchi menggambarkan pelepasan obat dari matriks bergantung pada akar waktu didasarkan difusi fickian (6, 8).

Tabel 4. Kinetika pelepasan Teofilin

Formula	Parameter	Kinetika pelepasan obat				
		Orde Nol	Orde Satu	Higuchi	Korsmeyer-Peppas	
1	r k n	0,9533 0,0005 -	0,8761 0,0031	0,9918 0,0127	0,9930 0,0300 0,3810	Difusi ($n < 0,45$)
2	r k n	0,9719 0,0006	0,9027 0,0057	0,9879 0,0129	0,9960 0,0040 0,6900	Difusi dan Erosi ($0,45 < n < 0,89$)
3	r k n	0,9945 0,0005	0,9361 0,0058	0,9733 0,0102	0,9930 0,0030 0,6730	Difusi dan Erosi ($0,45 < n < 0,89$)
Retaphyl®	r k n	0,9815 0,0009	0,9184 0,0058	0,9917 0,0197	0,9940 0,0060 0,6840	Difusi dan Erosi ($0,45 < n < 0,89$)

Keterangan:

r = regresi linear k = konstanta pelepasan obat n = nilai eksponen

Berdasarkan nilai koefisien korelasi tertinggi pada tabel 4, terlihat bahwa tablet pada formula 1, 2, dan sediaan Retaphyl SR® mengikuti kinetika persamaan Higuchi. Sedangkan pada formula 3 mengikuti kinetika persamaan orde nol, dimana pelepasan obat dari sediaan tidak bergantung pada konsentrasi obat dan selalu konstan dari waktu ke waktu.

Untuk mengetahui mekanisme pelepasan obat, data hasil pelepasan obat dimasukkan ke dalam persamaan Korsmeyer-Peppas. Hal yang perlu diperhatikan dalam persamaan ini adalah nilai n (eksponen pelepasan) yang menggambarkan mekanisme pelepasan obat. Untuk tablet dengan matriks silindris, jika nilai $n < 0,45$ maka pelepasan zat aktif terjadi berdasarkan mekanisme difusi Fickian, dan jika nilai $0,45 < n < 0,89$ berarti mekanisme pelepasan zat aktif terjadi berdasarkan difusi non-Fickian. Mekanisme non-Fickian menggambarkan pelepasan obat yang dikendalikan melalui gabungan mekanisme difusi dan erosi. Nilai $n > 0,89$ menunjukkan kecepatan pelepasan obat tidak tergantung waktu

yang mengindikasikan kinetika pelepasan berjalan melalui orde nol dan mekanismenya dinamakan sebagai Case-II transport. Kinetika orde nol menggambarkan pelepasan obat akibat erosi polimer matriks (7,9). Berdasarkan hasil yang ditampilkan pada Tabel 4, diketahui mekanisme pelepasan obat pada formula 1 memiliki nilai $n < 0,45$ yang menunjukkan bahwa pelepasan obat mengikuti mekanisme difusi Fickian. Sedangkan pada formula 2 dan 3 dengan nilai n berada pada rentang $0,45 < n < 0,89$ yang berarti pelepasan obatnya mengikuti mekanisme difusi non-Fickian yang menggambarkan pelepasan obat dikendalikan gabungan mekanisme difusi dan erosi.

Berdasarkan jumlah obat yang dilepaskan selama 6 jam, dapat diperkirakan interval pemberian obat. Interval pemberian obat tiap formula dapat dilihat pada Tabel 5. Formula 2 dan 3 mampu melepaskan teofilin lebih lama (24 jam) dibandingkan dengan formula 1 dan Retaphyl SR®. Namun, pada formula 3 memiliki nilai standar deviasi yang cukup besar. Oleh karena itu, formula 3 belum dapat dikatakan se-

Tabel 5. Jumlah obat yang terdisolusi selama 6 jam dan interval pemberian perdosis pemberian obat

Formula	Jumlah obat terdisolusi selama 6 jam (%)	Nilai Q	Interval Pemberian Obat
1	56,21 ± 8,64	$Q_{0,5}$	12 jam
2	40,68 ± 1,24	$Q_{0,25}$	24 jam
3	36,93 ± 14,03	$Q_{0,25}$	24 jam
Retaphyl®	94,72 ± 1,76	$Q_{1,0}$	6 jam

bagai formula terbaik meskipun pelepasannya mengikuti persamaan orde nol.

Pada tabel 5 memperlihatkan adanya perbedaan jumlah pelepasan obat selama 6 jam antara sediaan Retaphyl SR® dengan tablet formula 1, 2, dan 3 yang cukup signifikan. Perbedaan jumlah pelepasan obat ini dikarenakan perbedaan bahan baku penyusun matriks. Ditinjau dari segi harga bahan baku, HPMC dan xanthan gum relatif mahal. Harga bahan baku dapat mempengaruhi kualitas matriks menahan pelepasan obat dari sediaan.

Dengan memperhatikan evaluasi terhadap ketiga formula tablet, dapat disimpulkan bahwa xanthan gum merupakan faktor yang berpengaruh sangat dominan dalam meningkatkan kekerasan tablet teofilin. Berdasarkan hasil uji pelepasan tablet teofilin, kombinasi HPMC dan xanthan gum dapat memperlambat kecepatan pelepasan teofilin dari matriks sehingga dapat digunakan dalam formulasi sediaan lepas terkendali. Peningkatan konsentrasi HPMC yang digunakan mengakibatkan teofilin yang dilepaskan semakin lama. Perbedaan jumlah pelepasan obat pada sediaan Retaphyl SR® dengan tablet formula 1, 2, dan 3 dikarenakan perbedaan bahan baku penyusun matriks.

KESIMPULAN

Peningkatan konsentrasi xanthan gum dapat meningkatkan sifat alir

massa tablet teofilin dan meningkatkan kekerasan tablet teofilin.

Kombinasi HPMC dan xanthan gum dapat memperlambat kecepatan pelepasan teofilin dari matriks sehingga dapat digunakan dalam formulasi sediaan lepas terkendali.

Peningkatan konsentrasi HPMC yang digunakan mengakibatkan teofilin yang dilepaskan semakin lama.

Perbedaan jumlah pelepasan obat pada sediaan Retaphyl SR® dengan tablet formula 1, 2, dan 3 dikarenakan perbedaan bahan baku penyusun matriks.

DAFTAR PUSTAKA

- 1) Das S.K., In vitro dissolution profile of theophylline loaded ethyl cellulose microspheres prepared by emulsification solvent evaporation, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, volume 17 No. 8, 2521-2528.
- 2) Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979, *Farmakope Indonesia edisi III*, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- 3) Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995, *Farmakope Indonesia edisi IV*, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1022-1029.
- 4) Krowczynski, L., 1987, *Extended Release Dosage Forms*. Boca Raton: CRC Press, 39.
- 5) Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL., 1986, *The Theory and*

- Practice of Industrial Pharmacy, 3rd edition*. Philadelphia: Lea and Febiger.
- 6) Mathew, S.T. and Devi, S.G., 2007, Formulation and evaluation of ketorolac Tromethamine-loaded albumin microspheres for potential intramuscular administration, *AAPS PharmSciTech*. 8(1): Artikel 14.
 - 7) Merchant, H. A., Haris M. S., Jawaia T., and Rabia I. Y., 2006, Once-daily tablet formulation and in vitro release evaluation of cefpodoxime using hydroxypropil methylcellulose: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech*; 7(3) Artikel 78. 3-5.
 - 8) Prabakaran, D., Singh, P., Kana-ujia, P. and Vyas, S.P., 2003, Effect of hydrophilic polymer on the release of diltiazem hydrochloride from elementary osmotic pumps, *International Journal of Pharmaceutics*, 173-179.
 - 9) Siepmann, J. and Peppas, N.A., 2001, Modelling of drug release from delivery systems based hydroxypropil methylcellulose - HPMC, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48, 146.
 - 10) Siswanto, Agus, dan Sri Sulih-tyowati, 2006, Optimasi formula sediaan tablet lepas lambat teofilin dengan bahan matriks HPMC, Na CMC, dan xanthan gum, *Majalah Farmasi Indonesia*, 143-148.
 - 11) The USP Convention Inc., 2007, The National Formulary Volume 30. The United States Pharmacopoeia XXX. Rockville.
 - 12) Tiwari, Sandip B., Rajabi-Siahboomi, Ali R., 2009, Applications of complementary polymers in HPMC hydrophilic extended release matrices, *Drug Delivery Technology, July/August, Volume 9 No 7*, 20-27.